



① BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

② Offenlegungsschrift
⑩ DE 43 08 282 A 1

⑤ Int. Cl.⁵:
A 61 K 9/16
A 61 K 9/107
A 61 K 47/44
A 61 K 7/00

②① Aktenzeichen: P 43 08 282.3
②② Anmeldetag: 18. 3. 93
②③ Offenlegungstag: 22. 9. 94

DE 43 08 282 A 1

⑦① Anmelder:
Beiersdorf AG, 20253 Hamburg, DE

⑦② Erfinder:
Heinze, Friedrich, Dr., 2000 Hamburg, DE; Clasen,
Martina, 2000 Hamburg, DE

⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DE	41 27 665 A1
DE	32 15 211 A1
US	49 06 459
US	47 31 384
US	48 95 452
EP	01 06 173 A2
EP	00 71 878 A2
EP	5 35 237 A1
EP	3 46 034 A2

N.N.: Einige Neuerungen bei der Mikroverkapselung
und ihre Anwendung in der Kosmetik. In: Seifen -
Öle - Fette - Wachse, 106. Jg., Nr. 10/1980, S. 271;
N.N.: Kapseln und Mikrokapselformen in der Kosmetik. In:
Seifen - Öle - Fette - Wachse - 114. Jg., 0 Nr. 3/1988,
S. 94-95;
Chemical Abstract: Vol. 99, 1983, Ref. 10878k;
Derwent Abstract: 90-318290/42 zu JP02229108A;
Patents Abstracts of Japan: 61-242634 A. C-411,
Mar 19, 1987, Vol. 11, No. 89;
61-242635 A. C-411, Mar 19, 1987, Vol. 11, No. 89;

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Vorzugsweise in Form von Mikrosphärulen vorliegende galenische Matrices

⑤⑦ Zusammensetzungen aus
(a) einem oder mehreren Fettalkoholen, gewählt aus der
Gruppe der verzweigten oder unverzweigten Alkylalkohole
mit 18-22 C-Atomen,
(b) einem oder mehreren Wachsesteren,
(c) gegebenenfalls hochdisperses Siliciumdioxid,
(d) gegebenenfalls einen oder mehrere kosmetische und/
oder pharmazeutische Wirkstoffe enthaltend,
(e) sowie gegebenenfalls übliche pharmazeutische bzw.
kosmetische Hilfs- und/oder Zusatzstoffe enthaltend.

DE 43 08 282 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 07. 94 408 038/105

20/45

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft kosmetische und pharmazeutische Matrices zur Darreichung kosmetischer bzw. pharmazeutischer Wirkstoffe. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung Matrices, welche zum

5 Schutze gegen chemische Zersetzung empfindlicher Wirkstoffe geeignet sind.

Insbesonder betrifft die Erfindung Wirkstoffträgermatrices zur gezielten und/oder verzögerten Freisetzung kosmetischer oder pharmazeutischer Wirkstoffe. Weiterhin betrifft die Erfindung Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffträgermatrices sowie deren Verwendung für kosmetische und pharmazeutische Zwecke.

10 Schließlich betrifft die Erfindung kosmetische bzw. pharmazeutische Zubereitungen, mit einem Gehalt an kosmetischen bzw. pharmazeutischen Matrices.

Die Erfindung betrifft bevorzugt die topische Applikation.

15 Wirkstoffträgersysteme für kosmetische oder pharmazeutische Verwendungen sind an sich gut bekannt und weit verbreitet. Beispiele für partikuläre Systeme sind Mikrokapseln, Nanokapseln und Liposomen bzw. Niosomen. Das einfachste Wirkstoffträgersystem ist die kosmetische oder pharmazeutische Emulsion, bei welcher ein Wirkstoff in die dispergierte Phase eingearbeitet ist.

Ein grobes Unterscheidungsraaster für diese Darreichungsformen ist ihre Größe. Die Größe der Mikrokapseln, wie auch die der dispergierten Emulsionströpfchen, liegt im Mikrometerbereich. Die Größe der Nanokapseln liegt im Nanometerbereich. Liposomen und Niosomen nehmen Größen einiger Nanometer bis einiger Mikrometer ein. Niosomen stellen Varianten der Liposomen dar, welche sich durch eine besondere Membranzusammensetzung auszeichnen.

20 Wirkstoffträger werden einestells eingesetzt, um den oder die Wirkstoffe vor Umwelteinflüssen wie Oxidation oder Licht zu schützen. Ein anderer Bestimmungszweck kann sein, mit Hilfe des betreffenden Trägersystems den oder die Wirkstoffe gezielt am Anwendungsort freizusetzen. So wird beispielsweise angestrebt, mit Hilfe von kosmetischen Zubereitungen auf der Basis von Liposomen Wirkstoffe nicht auf der Haut verweilen zu lassen, sondern sie durch Diffusion durch die oberste in die tieferen Hautschichten zu transportieren. Dort soll sich die Wandung der Liposomen auflösen und die Wirkstoffe freisetzen. Würde der Wirkstoff ohne ein solches System auf die Haut aufgetragen, so würde der Wirkstoff nutzlos oder doch größtenteils ungenutzt auf der Haut verbleiben, oder er würde nicht optimal oder exakt am eigentlichen Wirkort zur Wirkung gelangen.

30 Mikrokapseln sind rieselfähige Pulver oder Puder mit Partikeldurchmessern im Bereich von ca. 1 µm—1.000 µm. Sie werden unter Verwendung verschiedener Umhüllungsprozesse feinverteilter fester, flüssiger, sogar gasförmiger Stoffe hergestellt. Als Hüll- bzw. Wandmaterial werden üblicherweise Polymere verwendet. Grundsätzlich bestehen Mikrokapseln also aus zwei disparaten Bereichen, dem Kernbereich und dem Hüllbereich.

Für die Mikroverkapselung geeignete Herstellungsverfahren sind Phasentrennverfahren (einfache und komplexe Koazervation), Grenzflächenpolymerisationsverfahren (Polykondensation bzw. Polyaddition aus Dispersionen) und mechanisch-physikalische Verfahren (Wirbelschichtverfahren, Sprühtrocknung).

Grundsätzlicher Nachteil der herkömmlichen Mikroverkapselung ist der relativ hohe Herstellungsaufwand.

40 Mikrosphärulen sind den Mikrokapseln verwandte Systeme, bei denen eine exakte Trennung in Kern- und Hüllbereich nicht vorliegt. In ihrer Größe von ca. 1 µm—1.000 µm entsprechen Mikrosphärulen allerdings den Mikrokapseln. In Mikrosphärulen liegt der eingebettete Wirkstoff in fester, d. h. dispergierter, oder gelöster Form in die Trägermatrix inkorporiert vor. Mikrosphärulen sind also eine Sonderform von Mikrokapseln.

Unter kosmetischer Hautpflege ist in erster Linie zu verstehen, daß die natürliche Funktion der Haut als Barriere gegen Umwelteinflüsse (z. B. Schmutz, Chemikalien, Mikroorganismen) und gegen den Verlust von körpereigenen Stoffen (z. B. Wasser, natürliche Fette, Elektrolyte) gestärkt oder wiederhergestellt wird.

45 Wird diese Funktion gestört, kann es zu verstärkter Resorption toxischer oder allergener Stoffe oder zum Befall von Mikroorganismen und als Folge zu toxischen, irritativen oder allergischen Hautreaktionen kommen.

50 Ziel der Hautpflege ist es ferner, den durch tägliche Waschen verursachten Fett- und Wasserverlust der Haut auszugleichen. Dies ist gerade dann wichtig, wenn das natürliche Regenerationsvermögen nicht ausreicht. Außerdem sollen Hautpflegeprodukte vor Umwelteinflüssen, insbesondere vor Sonne und Wind, schützen und die Hautalterung verzögern. Dies ist allerdings oft nur durch Einsatz kosmetisch aktiver Wirkstoffe zu bewerkstelligen. Ziel der Entwicklung kosmetischer Zubereitungen ist es dann, die Wirkstoffe stabil in die Formulierung einzuarbeiten und dort über längere Zeit stabil aufrechtzuerhalten.

Kosmetische Wirkstoffe aber sind häufig vor allem in höherer Wirkkonzentration instabil oder aber inkompatibel zu anderen Bestandteilen der Zubereitungen.

55 Medizinische topische Zusammensetzungen enthalten als pharmazeutische Wirkstoffe in der Regel ein oder mehrere Medikamente in wirksamer Konzentration. Der Einfachheit halber wird zur sauberen Unterscheidung zwischen kosmetischer und medizinischer Anwendung und entsprechenden Produkten auf die gesetzlichen Bestimmungen der Bundesrepublik Deutschland verwiesen (z. B. Kosmetikverordnung, Lebensmittel- und Arzneimittelgesetz).

60 Die Zubereitungen des Standes der Technik weisen jedoch einige Nachteile auf: Durch viele der betreffenden Darreichungsformen ist die chemische Stabilisierung mancher oxidationsempfindlicher, lichtempfindlicher oder hydrolyseempfindlicher Stoffen nicht gewährleistet. Sollen pharmazeutische Wirkstoffe zur Anwendung gebracht werden, ist dieser Nachteil natürlich besonders bedenklich. So ist im Falle von in Emulsionen gelösten Wirkstoffen mit chemischen Umwandlungen der Wirkstoffe oder Reaktionen verschiedener Wirkstoffe untereinander oder Reaktionen der Wirkstoffe mit anderen Stoffen, z. B.: Hilfs- oder Zusatzstoffen zu rechnen.

65 Bei kosmetischer Anwendung ist zu beklagen, daß insbesondere die Fixierung leichtflüchtiger Substanzen, z. B. etherischer Öle, Aromen, Parfums meist unzureichend ist. Es trifft umgekehrt auch häufig zu, daß kosmetische Wirkstoffe charakteristische oder gar unangenehme Eigengerüche aufweisen, welche ohne Kaschierung

kosmetisch nicht akzeptabel sind.

Aber auch der Nachteil, daß auch viel kosmische Wirkstoff instabil sind und gegen Denaturierung geschützt werden müssen, läßt sich durch herkömmliche Wirkstoffträgersysteme nur in begrenztem Maße bewerkstelligen.

Solche in diesem Sinne instabilen oder zu stabilisierenden Substanzen sind beispielsweise Acetylsalicylsäure, Atropin, Azulen, Hydrocortison und dessen Derivate, z. B. Hydrocortison-17-valerat, Vitamine, z. B. Vitamine der B- und D-Reihe, sehr günstig das Vitamin B₁, das Vitamin B₁₂, das Vitamin D₃, aber auch die Vitamine A, E, K, Ascorbinsäure und ihre Derivate, Bisabolol, ungesättigte Fettsäuren, namentlich die essentiellen Fettsäuren (oft auch Vitamin F genannt), insbesondere die gamma-Linolensäure, Ölsäure, Eicosapentaensäure, Docosahexaensäure und ähnliche, ferner natürliche und synthetische Ceramide und ceramidähnliche Verbindungen, weiterhin solche Wirkstoffe wie Chloramphenicol, Prostaglandine, Thymol, Campher, Extrakte oder andere Produkte tierischer und pflanzlicher Herkunft, z. B. Fischöle, Nachtkerzenöl, Borretschöl, Johannisbeersamenöl, Lebertran und so weiter.

Auch die Freisetzungseigenschaften der Zubereitungen des Standes der Technik sind häufig ungenügend. So kann es geschehen, daß manche Matrices einen Wirkstoff in einem einzigen Schub abgeben, andere wiederum geben den eingearbeiteten Stoff so langsam ab, daß eine kosmetische oder therapeutische Wirkung nicht zustandekommt.

Aus der Firmenschrift von Dow Corning "Offene Fragen zur Verarbeitung von Polytrap R", unter dem Kapitel "Acrylates Copolymer: A Technique for Entrapping Cosmetic Actives" von W.L.Klein und A.J.DiSapio, Dow Corning, Montgomery, New York, sind Zusammensetzungen bekannt, in welchen eine Acrylatmatrix als Trägermatrix für Lidschatten und Rouge sowie als Absorptionsmatrix eines Hautfettadsorbers dient.

Diese Zusammensetzungen haben jedoch den Nachteil, daß die Matrices beim Auftragen auf die Haut zu leicht zerbröseln. Die erwünschte gleichmäßige Freigabe eines Wirkstoffes kann auf diese Weise nicht bewirkt werden.

Die DE-OS 41 27 665 beispielsweise beschreibt galenische Matrices, welche Zusammensetzungen aus

- (a) Mikrokristalliner Cellulose,
- (b) hochdispersem Siliciumdioxid,
- (c) wenigstens einen lipophilen Bestandteil, gewählt aus der Gruppe der Öle, Fette und Wachse
- (d) gegebenenfalls Acrylatpolymeren und/oder -copolymeren

darstellen.

Obwohl die in dieser Schrift genannten galenischen Matrices über hervorragende kosmetische bzw. pharmazeutische Eigenschaften verfügen, liegt ihre Stärke jedoch darin, daß ihre positiven Eigenschaften vorwiegend bei Partikeldurchmessern der Größenordnung von 0,5—5 mm zur Geltung kommen.

Alle bekannten feinstpartikulären Trägersysteme weisen also mindestens einen der folgenden Nachteile auf:

Die Partikel sind schlecht verteilbar, sie sind porös und überdies in den meisten Fällen von sehr unregelmäßiger Form und keineswegs rund.

Die Partikel sind häufig sehr groß, d. h. > 400 µm, auf der Haut daher als Partikel spürbar und nicht topisch einwandfrei applizierbar.

Die Partikelgrößenverteilung ist äußerst inhomogen. Dadurch ist eine gezielte Steuerbarkeit der Wirkstofffreisetzung nicht gewährleistet.

Die Partikel stabilisieren Wirkstoffe wie z. B. ungesättigte Fettsäuren bzw. Nachtkerzenöl, wenn überhaupt, nur unzureichend.

Die Partikel sind nur im Labormaßstab erhältlich, aber nicht großtechnisch herstellbar.

Die Partikel sind nur so aufwendig herstellbar, daß ihr Einsatz in der zur Wirkung erforderlichen Konzentration oft wirtschaftlich nicht zu vertreten ist.

Die Partikel, namentlich echte Mikrokapseln, können nur in wäßrigen Systemen hergestellt, gelagert bzw. in den Handel gebracht werden. Daher müssen solchen Systemen stets Konservierungsmittel zugegeben werden. Solche aber sind oft unerwünscht.

Die Partikel sind nur in ungenügender Weise verteilbar und/oder lagerstabil. Ihre in den Endformulierungen eigentlich angestrebten Eigenschaften sind somit nicht erreichbar.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war also, Mittel zur Verfügung zu stellen, welche nicht mit den Mängeln des Standes der Technik behaftet sind.

Insbesondere sollten Trägermatrices zur Verfügung gestellt werden, welche nicht nur über günstige Freigabecharakteristika für kosmetische und pharmazeutische Wirkstoffe verfügen, sondern diese auch während der Lagerung und im Endprodukt stabilisieren. Verhindert werden soll dabei unter anderem, daß der Gehalt an Wirkstoffen bei der Lagerung gemindert wird, daß sich diese Wirkstoffe bei Lagerung zersetzen, also beispielsweise oxidieren, oder unangenehme Eigengerüche freigesetzt werden.

Es hat sich überraschend herausgestellt, und darin liegt die Lösung der Aufgabe begründet, daß Zusammensetzungen aus

- (a) einem oder mehreren Fettalkoholen, gewählt aus der Gruppe der verzweigten oder unverzweigten Alkylalkohole mit 16—22 C-Atomen,
- (b) einem oder mehreren Wachsesteren,
- (c) gegebenenfalls hochdispersem Siliciumdioxid,
- (d) gegebenenfalls einen oder mehrere kosmetische und/oder pharmazeutische Wirkstoffe enthaltend,
- (e) sowie gegebenenfalls übliche pharmazeutische bzw. kosmetische Hilfs- und/oder Zusatzstoffen enthaltend.

tend,

hervorragende Galenische Matrices darstellen, die die Probleme des Standes der Technik lösen und den Zubereitungen des Standes der Technik überlegen sind.

- 5 Vorteilhafte erfindungsgemäße Fettalkohole sind beispielsweise Cetylalkohol, Stearylalkohol, Cetyl-/Stearylalkohol und Behenylalkohol.

Vorteilhafte Wachsester im Sinne der hiermit vorgelegten Lehre zum technischen Handeln sind Ester höhermolekularer wasserunlöslicher Fettalkohole und Fettsäuren. Bevorzugt sind solche Wachsester, bei denen die Anzahl der C-Atome größer ist als etwa 22, und höhermolekularer Fettsäuren, bei welchen die Anzahl der C-Atome größer ist als etwa 14.

- 10 Als besonders vorteilhaft hat sich das Cetylpalmitat erwiesen.

Das hochdisperse Siliciumdioxid wird erfindungsgemäß bevorzugt gewählt aus der Gruppe der hochreinen, röntgenamorphen Siliciumdioxidsorten, insbesondere solchen, die durch Hydrolyse von SiCl_4 in einer Knallgasflamme erzeugt werden können, besonders bevorzugt aus der Gruppe der Produkte, welche die Handelsbezeichnung Aerosil® tragen.

- 15 Vorteilhafte Zubereitungen betreffen Zusammensetzungen aus

- (a) 5–90 Gew.-% eines oder mehrerer Fettalkohole, gewählt aus der Gruppe der verzweigten oder unverzweigten Alkylalkohole mit 16–22 C-Atomen,
- 20 (b) 1–90 Gew.-% eines oder mehrerer Wachsester,
- (c) 0–20 Gew.-% hochdispersen Siliciumdioxids,
- (d) gegebenenfalls einen oder mehrere kosmetische und/ oder pharmazeutische Wirkstoffe enthaltend,
- (e) sowie üblichen pharmazeutischen bzw. kosmetischen Hilfs- und/oder Zusatzstoffen nach Belieben (q.s.).

- 25 Bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen

- (a) 40–80 Gew.-% eines oder mehrerer Fettalkohole, gewählt aus der Gruppe der verzweigten oder unverzweigten Alkylalkohole mit 16–22 C-Atomen,
- 30 (b) 2–50 Gew.-% eines oder mehrerer Wachsester,
- (c) 0,5–5 Gew.-% hochdispersen Siliciumdioxids,
- (d) gegebenenfalls einen oder mehrere kosmetische und/ oder pharmazeutische Wirkstoffe enthaltend,
- (e) sowie üblichen pharmazeutischen bzw. kosmetischen Hilfs- und/oder Zusatzstoffen nach Belieben (q.s.).

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen stellen vorteilhafte galenische Matrices dar, wobei der Begriff "Galenische Matrix" eine feste oder halbfeste Substanz bezeichnet, welche in der Kosmetik und/oder der Pharmazie als Trägermaterial dient. Dabei ist in den Begriff eingeschlossen, daß die Matrix als Träger für Wirkstoffe dienen kann wie auch gewünschtenfalls als Adsorptionsmittel oder Absorptionsmittel für unerwünschte, abzutransportierende Stoffe.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können durch einfache Verfahren mit Wirkstoffen beladen werden und mit anderen vorteilhaften, ebenfalls wenig verfahrensaufwendigen Verfahren zu Mikrosphärlen verarbeitet werden.

Es ist eingangs angedeutet worden, durch welche Kennzeichen sich Mikrosphärlen auszeichnen. Im Sinne der vorliegenden Erfindung jedenfalls werden unter Mikrosphärlen feinputikuläre Systeme, im Idealfalle kugelförmige Partikel, verstanden, bei welchen eine Trennung und Kern- und Hüllbereich nicht vorliegt. Statt dessen sollen solche Mikrosphärlen Matrixsysteme darstellen, in denen ein gegebenenfalls eingearbeiteter Wirkstoff in dispergierter oder gelöster Form inkorporiert vorliegt. Es wird, besonders wenn der Wirkstoff in fester, dispergierter Form vorliegt, nicht ausgeschlossen, daß mehrere Phasen in den Mikrosphärlen beobachtet werden können.

Die Größe der erfindungsgemäßen Mikrosphärlen beträgt vorteilhaft ca. $1\text{ }\mu\text{m}$ – $1.000\text{ }\mu\text{m}$. Gewünschtenfalls können aus den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen allerdings auch größere oder kleinere Partikelformate hergestellt werden. Besonders für die topische Applikation geeignete erfindungsgemäße Mikrosphärlen zeichnen sich durch Durchmesser $\leq 400\text{ }\mu\text{m}$ aus.

Erfindungsgemäß sind daher auch Mikrosphärlen zur Verwendung in kosmetischen oder pharmazeutischen Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie im wesentlichen zusammengesetzt sind aus

- 55 (a) einem oder mehreren Fettalkoholen, gewählt aus der Gruppe der verzweigten oder unverzweigten Alkylalkohole mit 16–22 C-Atomen,
- (b) einem oder mehreren Wachsestern,
- (c) gegebenenfalls hochdisperssem Siliciumdioxid,
- 60 (d) gegebenenfalls einen oder mehrere kosmetische und/ oder pharmazeutische Wirkstoffe enthaltend,
- (e) sowie gegebenenfalls übliche pharmazeutische bzw. kosmetische Hilfs- und/oder Zusatzstoffen enthaltend.

65 Ferner werden kosmetische oder pharmazeutische Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie Mikrosphärlen enthalten, welche im wesentlichen zusammengesetzt sind aus

- (a) einem oder mehreren Fettalkoholen, gewählt aus der Gruppe der verzweigten oder unverzweigten Alkylalkohole mit 16–22 C-Atomen,

- (b) einem oder mehreren Wachsestern,
- (c) gegeben falls hochdispersem Siliciumdioxid,
- (d) gegebenenfalls einen oder mehrere kosmetische und/ oder pharmazeutisch Wirkstoff enthaltend,
- (e) sowie gegebenenfalls übliche pharmazeutische bzw. kosmetische Hilfs- und/oder Zusatzstoffen enthaltend,

5

als vorteilhaft V rkörperung der hiermit vorgelegten Erfindung angesehen.

Obwohl die topische Verwendung der erfindungsgemäßen Mikrosphärulen bevorzugt ist, sind gegebenenfalls andere Darreichungsformen, beispielsweise solche zur parenteralen Ernährung oder zur peroralen Applikation, beispielsweise in Gelatinekapseln, von Vorteil.

10

Die erfindungsgemäßen Mikrosphärulen können auf einfache Weise nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden. Als besonders günstiges Herstellungsverfahren hat sich die sogenannte Sprühtrocknung bzw. Sprüherstarrung erwiesen. Es können die für solche Verfahren üblichen und gängigen Apparaturen verwendet werden, beispielsweise solche, wie sie von der Firma NIRO ATOMIZER (Söborg, Dänemark) hergestellt werden.

15

Als vorteilhaftes erfindungsgemäßes Herstellungsverfahren für erfindungsgemäße Mikrosphärulen wird daher ein Verfahren zur Herstellung von Mikrosphärulen angesehen, dadurch gekennzeichnet, daß eine Schmelze aus

- (a) einem oder mehreren Fettalkoholen, gewählt aus der Gruppe der verzweigten oder unverzweigten Alkylalkohole mit 16—22 C-Atomen,
- (b) einem oder mehreren Wachsestern,
- (c) gegebenenfalls hochdispersem Siliciumdioxid,
- (d) gegebenenfalls einen oder mehrere kosmetische und/ oder pharmazeutische Wirkstoffe, welche in gelöster oder dispergierter Form vorliegen, enthaltend,
- (e) sowie gegebenenfalls übliche pharmazeutische bzw. kosmetische Hilfs- und/oder Zusatzstoffen enthaltend,

20

25

mechanisch zerteilt wird und die zerteilte Schmelze zum Erstarren gebracht wird.

Die mechanische Zerteilung der Schmelze kann erfindungsgemäß vorteilhaft darin bestehen, daß die Schmelze mittels einer Düse, einer Zerstäuberscheibe oder einen Zweistoffdüsenzerstäuber zu feinen Tröpfchen zerstäubt wird.

30

Durch möglichst rasches Abkühlen bis zum Erstarren werden aus den so erzeugten Tröpfchen die endgültigen Mikrosphärulen erzeugt.

Es ist günstig, die Abkühlung so zu gestalten, daß die Schmelze bzw. Dispersionsschmelze in ein Kühlgas, beispielsweise Luft oder ein Inertgas, versprüht wird. Die Ableitung des mikropartikulären Sprühproduktes erfolgt vorteilhaft mit dem Kühlgasstrom, der durch einen nachgeschalteten Exhaustor aufrechterhalten werden kann.

35

In Zyklonen kann das Feingut abgeschieden und ausgetragen werden. Einlaßöffnungen an der Decke des Sprühurmes werden zur Kalt- oder Heißgaszufuhr genutzt, wobei die exakte Gassteuerung nach Temperatur und Menge vorteilhaft so geregelt werden kann, daß sich die Mikrosphärulen nicht in größerer Menge an der Außenwand der Sprühapparatur oder dem Zerstäuberaggregat festsetzen.

40

Es war überraschend und für den Fachmann nicht vorherzusehen, daß die erfindungsgemäßen kosmetischen und/oder pharmazeutischen Zusammensetzungen die Grundlage für Mikrosphärulen darstellen würden, welche nicht nur instabile bzw. geruchlich problematische Substanzen vorzüglich zu stabilisieren vermögen, sondern sich auch durch hervorragende Freisetzungseigenschaften in Bezug auf den oder die inkorporierten Wirkstoffe auszeichnen.

45

Erfindungsgemäß ist auch die Verwendung von Zusammensetzungen aus

- (a) einem oder mehreren Fettalkoholen, gewählt aus der Gruppe dem verzweigten oder unverzweigten Alkylalkohole mit 16—22 C-Atomen,
- (b) einem oder mehreren Wachsestern,
- (c) gegebenenfalls hochdispersem Siliciumdioxid,
- (d) einen oder mehrere gegen Zersetzung empfindliche kosmetische und/oder pharmazeutische Wirkstoffe enthaltend,
- (e) sowie gegebenenfalls übliche pharmazeutische bzw. kosmetische Hilfs- und/oder Zusatzstoffen enthaltend,

50

55

zur Stabilisierung des oder der kosmetischen und/oder pharmazeutischen Wirkstoffes gegen Zersetzung.

Die Erfindung stellt dabei eine Kompartimentierung vom Typus fest/fest bzw. fest/halbfest bzw. flüssig/fest bzw. flüssig/halbfest bzw. halbfest/halbfest im pharmazeutisch-technologischen Sinne, dar.

60

Nach Einarbeiten der erfindungsgemäßen Mikrosphärulen in die erfindungsgemäßen Endformulierungen (z. B. Gele, Emulsionen, Hydrodispersionen) liegt ein stabiles Zweiphasensystem vor, welches die Trennung chemisch inkompatibler Substanz n in ein und dems lben Präparat erlaubt und dadurch zusätzliche Stabilität schafft. Di damit erzielte Immobilisi rung des Wirkstoffes od r der Wirkstoff in d n rfindungsgemäßen Zusammensetzungen bzw. Mikrosphärulen verringert zudem das Risiko möglicher unerwünschter Reaktionen mit Stoffen der umgebenden flüssigen Phase (z. B. in Gelen, Emulsionen, Lipogelen usw.).

65

Auch R aktion n wie beispielsw ise die Autoxidati n ranziditätsg fährdeter Produkte (ungesättigt F ttsäu-

ren, Nachtkerzenöl, Eucerit, Ceramid-Strukturen) können erfindungsgemäß unterbunden oder zumindest doch stark verzögert werden.

So wurde gefunden, daß gegen beispielsweise oxidative Zersetzungsprozesse empfindliche Substanzen, durch Inkorporierung in die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen, vorteilhaft in Form von erfindungsgemäßen Mikrosphärulen, für einen Zeitraum, der den üblichen Haltbarkeitsdauern gewöhnlicher Kosmetika oder Pharmaka entspricht, völlig stabil sind.

Erfindungsgemäß ist daher die Verwendung von Mikrosphärulen, welche im wesentlichen zusammengesetzt sind aus

- 10 (a) einem oder mehreren Fettalkoholen, gewählt aus der Gruppe der verzweigten oder unverzweigten Alkylalkohole mit 16—22 C-Atomen,
- (b) einem oder mehreren Wachsestern,
- (c) gegebenenfalls hochdispersem Siliciumdioxid,
- 15 (d) einen oder mehrere gegen Zersetzung empfindliche kosmetische und/oder pharmazeutische Wirkstoffe enthaltend,
- (e) sowie gegebenenfalls übliche pharmazeutische bzw. kosmetische Hilfs- und/oder Zusatzstoffen enthaltend,

zur Stabilisierung des oder der kosmetischen und/oder pharmazeutischen Wirkstoffes gegen Zersetzung.

- 20 Vorteilhaft und überraschend ist ferner, daß die erfindungsgemäßen galenischen Matrices nach dem Sprühstarrungsvorgang als kugelförmige oder wenigstens annäherungsweise kugelförmige Objekte anfallen, und diese problemlos in übliche kosmetische oder pharmazeutische Grundlagen eingearbeitet werden können.

Durch den plastisch-verformbaren Charakter der Matrix wird ihre Verformbarkeit auf der Haut erleichtert und werden erfindungsgemäße Zubereitungen als besonders angenehm empfunden.

- 25 Schließlich war erstaunlich, daß als erfindungsgemäße Mikrosphärulen ausgestaltete erfindungsgemäße Zusammensetzungen sich gewünschtenfalls ohne Zusatz von Emulgatoren bereits in Wasser wie die Öltröpfchen einer O/W-Emulsion (Öl-in-Wasser-Emulsion) verhalten würden.

- Dies bedeutet, daß es grundsätzlich möglich ist, aus als erfindungsgemäße Mikrosphärulen ausgestalteten erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in Wasser, ohne weitere Zusätze, emulsionsartige Zubereitungen, welche exakt bezeichnet Dispersionen vom Typ fest/flüssig bzw. fest/halbfest im Sinne pharmazeutisch-technologischer Systeme darstellen, herzustellen.
- 30

Es ist aber auch von Vorteil, als erfindungsgemäße Mikrosphärulen ausgestaltete erfindungsgemäße Zusammensetzungen üblichen kosmetischen oder pharmazeutischen Zubereitungen, so etwa Gel-, Hydrodispersions- oder Emulsionsgrundlagen einzuverleiben. So ist es vorteilhaft, diese Mikrosphärulen in die üblichen Zubereitungen des Standes der Technik einzuarbeiten, beispielsweise in hydrophile Gele, Trägersysteme, Lipogele, Salben, Cremes, einfache Emulsionen (der Typen W/O und O/W), multiple Emulsionen (der Typen W/O/W, O/W/O und so weiter), Mischemulsionen, Hydrodispersionen, Suspensionen und Lösungen.

- 35 Als besonders vorteilhafte Verkörperung der vorliegenden Erfindung wird angesehen, die erfindungsgemäßen Matrices in emulgatorfreie Systeme einzuarbeiten, also insbesondere in Gele, Hydrodispersionen oder Lösungen.

Die feinputikular vorliegenden Mikrosphärulen sind in fester, trockener Form als Zwischenprodukt ohne Zusatz weiterer Stabilisatoren wie beispielsweise Konservierungsmittel lager- und handhabbar. Ihr Einsatz ist daher völlig unproblematisch.

- 40 Sind die Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung kosmetischer Natur, so sind folgende Verwendungen besonders bevorzugt:

Kosmetische Gele, kosmetische Emulsionen, insbesondere vom Typ O/W sowie W/O/W, Gesichts- und Körperpflegezubereitungen aller Art, Peelingprodukte, Reinigungspräparate, pflegende Zubereitungen, den Hautzustand verbessernde oder wiederherstellende Zubereitungen, wirkstoffhaltige Zubereitungen, emulgatorfreie Zubereitungen, Sonnenschutzmittel, Insektenrepellentien, Massagegele, Sportgele.

- 50 Die Formulierung der jeweiligen kosmetischen Basis dieser Produkte ist dem Fachmanne an sich bekannt.

- Handelt es sich bei den erfindungsgemäßen Zubereitungen um Emulsionen, so können die Ölbestandteile dieser Emulsionen aus allen in Kosmetik und Pharmakologie üblichen Ölen, Fetten und Wachsen gewählt werden, als da sind Paraffinöle und -wachse, pflanzliche und tierische Öle, Fette und Wachse, z. B. Hanfwachs, Flachswachs, Bienenwachs und dergleichen, Silikonöle, synthetische Wachse, z. B. Cetylpalmitat, Cetylstearat und dergleichen, Mono-, Di- und Triglyceride, Fettsäuren, fettalkohole, Montanwachse und dergleichen mehr.
- 55

Die Wirkstoffe können sehr vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe der lipophilen Wirkstoffe, insbesondere aus folgender Gruppe:

- Acetylsalicylsäure, Atropin, Azulen, Hydrocortison und dessen Derivate, z. B. Hydrocortison-17-valerat, Vitamine, z. B. Ascorbinsäure und deren Derivate, Vitamine der B- und D-Reihe, sehr günstig das Vitamin B₁, das Vitamin B₁₂, das Vitamin D₃, aber auch die Vitamine A, E, insbesondere α -Tocopherylacetat, Bisabolol, ungesättigte Fettsäuren, namentlich die essentiellen Fettsäuren (oft auch Vitamin F genannt), insbesondere die gamma-Linolensäure, Ölsäure, Eicosapentaensäure und deren Derivate, Chloramphenicol, Coffein, Prostaglandine, Thymol, Campher, Extrakte oder andere Produkte pflanzlicher und tierischer Herkunft, z. B. Nachtkerzenöl, Borretschöl oder Johannisbeerkernöl, Fischöle, Lebertran aber auch Ceramide und ceramidähnliche Verbindungen und so weiter.
- 60
- 65

Besonders vorteilhaft ist es auch, die Wirkstoff aus der Gruppe der rückfettenden Substanzen zu wählen, beispielsweise Eucerit und Neocerit.

Mit dieser Auflistung ist das Potential der vorliegenden Erfindung natürlich nicht erschöpft. Vielmehr kann

der Fachmann ohne erfinderisches Dazutun weitere Wirkstoffe verwenden, ohne das Gebiet der vorliegenden Erfindung zu verlassen.

Es ist erfindungsgemäß möglich und vorteilhaft, die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen, insbesondere die erfindungsgemäßen Mikrosphärulen mit bis einem Gehalt von bis zu ca. 60 Gew.-% an Wirkstoffen zu beladen.

Es hat sich als besonders vorteilhaft erwiesen, die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen, insbesondere die erfindungsgemäßen Mikrosphärulen mit bis einem Gehalt von 0,1 bis zu ca. 50 Gew.-% an Wirkstoffen zu beladen.

Ferner ist vorteilhaft, den Gehalt an erfindungsgemäßen Mikrosphärulen in erfindungsgemäßen kosmetischen oder pharmazeutischen Zubereitungen aus dem Bereich von 0,1—60 Gew.-%, insbesondere 1—40 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen, zu wählen.

Für Hilfs- und Zusatzstoffe sind auch hier alle dem Fachmann an sich bekannten Stoffe dieser Stoffgattungen möglich und vorteilhaft zu verwenden.

Bevorzugte Hilfs- und Zusatzstoffe sind beispielsweise Verdicker, Füllstoffe, Parfümöle, Farbstoffe, Wirkstoffe wie Vitamine oder Proteine, Lipidkomponenten, insbesondere Hautverwandte Lipide oder solche Lipide, die denen der Haut gleichen, Trennmittel, pharmazeutische Wirkstoffe, Lichtschutzmittel, Stabilisatoren, beispielsweise UV-Stabilisatoren, Insektenrepellentien, Alkohol, Wasser, Salze, proteolytisch oder keratolytisch wirksame Substanzen usw.

Gewünschtenfalls können auch Emulgatoren in vorteilhaften Ausführungsformen der vorliegenden Erfindungen verwendet werden.

Es ist erfindungsgemäß möglich und vorteilhaft, auf Konservierungsmittel und Antioxidantien zu verzichten. Dennoch kann die Verwendung dieser Stoffe als Hilfs- bzw. Zusatzstoff gegebenenfalls vorteilhaft sein.

Es ist weiterhin von Vorteil, die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen mit den in der Emulsionstechnologie üblichen Mischersystemen den endgültigen Formulierungen einzuverleiben.

Die vorliegende Erfindung gestattet, lipophile Hilfs- und Wirkstoffe emulgatorfrei in der galenischen Matrix und, insbesondere, wenn die Matrix in Form von erfindungsgemäßen Mikrosphärulen vorliegt, in der jeweiligen Zubereitung zu halten, so etwa, wenn das die Mikrosphärulen umgebende System ein Gel oder eine Lösung darstellt. So ist es möglich, in diesen Systemen das hautirritative und/oder allergene Potential dieser Substanzklasse zu vermeiden. Als vorteilhafte Verkörperung emulgatorfreier erfindungsgemäßer Zubereitungen haben sich Hydrodispersionen erwiesen, welche Systeme vom Typ fest/flüssig darstellen.

Durch den partikulären Verteilungszustand in den Zubereitungen ist eine Verringerung der reaktiven Oberfläche des oder der Wirkstoffe erreichbar. Durch die Kompartimentierung ist die Reaktivität der Wirkstoffe stark vermindert.

Selbst geruchlich äußerst problematische Wirkstoffe in hohen Konzentrationen können erfindungsgemäß verarbeitet werden, ohne daß die geruchliche Akzeptanz der erfindungsgemäßen Zubereitung leiden würde.

Auch die endgültigen kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen zeichnen sich durch äußerst vorteilhafte Wirkung aus. Bei ihnen zeigt sich neben der hohen Stabilität der inkorporierten Wirkstoffe wie auch der Zubereitungen selbst insbesondere die hohe Befähigung zur kontrollierten und gesteuerten Wirkstofffreisetzung nach topischer Applikation.

So hat sich gezeigt, daß die Freisetzungseigenschaften in Hinsicht auf Freisetzungsgeschwindigkeit und Vollständigkeit der Wirkstofffreigabe kosmetischer bzw. pharmazeutischer Zubereitungen mit einem Gehalt an wirkstoffhaltigen erfindungsgemäßen Mikrosphärulen sich nicht in signifikanter Weise von solchen Zubereitungen unterscheiden, welche den gleichen Wirkstoff in einer kosmetischen bzw. pharmazeutischen Zubereitung, aber ohne eine umgebende Matrix enthalten. Dies wurde in vitro in einem Permeationsversuch an präparierter Schweinehaut ermittelt. In den erfindungsgemäßen Zubereitungen selbst diffundieren der oder die Wirkstoffe, insbesondere Coffein und α -Tocopherylacetat, nicht aus den Matrices bzw. Mikrosphärulen in das umgebende Medium hinaus.

Zu erwarten wäre gewesen, daß Matrixsysteme einen gegebenen Wirkstoff langsamer oder unvollständig freisetzen.

Ferner konnte die stabilisierende Wirkung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen, insbesondere der erfindungsgemäßen Mikrosphärulen anhand von Messungen im Ranzimat-Test (Firma Metrohm) überprüft werden: nach Temperaturbelastung war beispielsweise das oxidationsempfindliche Nachtkerzenöl nach wesentlich längerer Inkubationszeit zerstört als in üblichen Formulierungen des Standes der Technik, auch im Vergleich mit solchen, in welchen das Nachtkerzenöl entweder mikroverkapselt vorlag oder durch Antioxidantien geschützt wurde. Gleiches gilt für Ceramide und ceramidähnliche Verbindungen.

Die folgenden Beispiele dienen dazu das Wesen der vorliegenden Erfindung zu erläutern, ohne daß aber beabsichtigt ist, die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken. Vielmehr kann der Fachmann eine Fülle von Variationen vornehmen, die seinem allgemeinen Fachwissen entspringen, die den Boden der vorliegenden Erfindung aber nicht verlassen. Die Mengenangaben der Rezepturen bzw. Beispiele bedeuten Gewichts-%, sofern nicht ausdrücklich anders gekennzeichnet.

Rezeptur I

		Gew.-%
5	Wirkstoff I (Nachtkerz öl)	25,00
	Wirkstoff II (Eucerit)	2,50
	Wirkstoff III (Ceramid HO 3 von Rahn/Sederma)	3,00
	Behenylalkohol	52,00
10	Cetylpalmitat	8,50
	Ascorbylpalmitat	q.s.
	SiO ₂ hochdispers	7,50

Die Rezeptur wird auf ca. 40—50°C erwärmt, wobei sie in eine Dispersionsschmelze übergeht. Diese Schmelze wird durch intensives Rühren homogenisiert und direkt aus dem temperierten Behälter in eine NIRO-ATOMIZER-Apparatur NIRO P7 überführt.

Geräteparameter

Zerstäuberaggregat: Scheibe D, 14.000 Upm
 Zulufttemperatur: 9°C
 Ablufttemperatur: 12°C
 Luftdurchsatz: 400 m³/h
 Produktdurchsatz: 15,5 kg/h, Watson-Marlow Pumpe 502S, Förderleistung 25%.
 Es werden Mikrosphärulen im Größenintervall von ca. 10—450 µm in einer Ausbeute von >90% erhalten.

Rezeptur II

		Gew.-%
30	Nachtkerzenöl	25,00
	Behenylalkohol	66,00
	Cetylpalmitat	7,50
35	Propylgallat	0,02
	SiO ₂ hochdispers	1,98

Die Rezeptur wird auf ca. 40—50°C erwärmt, wobei sie in eine Klarschmelze übergeht. Diese Schmelze wird durch intensives Rühren homogenisiert und direkt aus dem temperierten Behälter in eine NIRO-ATOMIZER-Apparatur NIRO P7 überführt.

Geräteparameter

Zerstäuberaggregat: Scheibe D, 14.000 Upm
 Zulufttemperatur: 12°C
 Ablufttemperatur: 21°C
 Luftdurchsatz: 400 m³/h
 Produktdurchsatz: 15,5 kg/h, Watson-Marlow Pumpe 502S, Förderleistung 25%.
 Es werden Mikrosphärulen im Größenintervall von ca. 10—450 µm in einer Ausbeute von >90% erhalten.

Rezeptur III

		Gew.-%
55	α-Tocopherylacetat	30,00
	Behenylalkohol	65,00
	Cetylpalmitat	3,50
	Ascorbylpalmitat	0,50
60	SiO ₂ hochdispers	1,00

Die Rezeptur wird auf ca. 40—50°C erwärmt, wobei sie in eine Klarschmelze übergeht. Diese Schmelze wird durch intensives Rühren homogenisiert und direkt aus dem temperierten Behälter in eine NIRO-ATOMIZER-Apparatur NIRO P7 überführt.

Gerät parameter

Zerstäuberaggregat: Scheibe D, 14.000 Upm

Zulufttemperatur: 11°C

Ablufttemperatur: 18°C

Luftdurchsatz: 400 m³/h

Produktdurchsatz: 15,5 kg/h, Watson-Marlow Pumpe 502S, Förderleistung 25%.

Es werden Mikrosphärulen im Größenintervall von ca. 10–450 µm in einer Ausbeute von >95% erhalten.

5

Rezeptur IV

	Gew.-%	
Ceramid HO 3®	3,50	10
Eucerit®	2,50	
Nachtkerzenöl	25,00	
Behenylalkohol	63,50	
Cetylpalmitat	4,50	15
Ascorbylpalmitat	0,50	
SiO ₂ hochdispers	0,50	

Die Rezeptur wird auf ca. 40–50°C erwärmt, wobei sie in eine Klarschmelze übergeht. Diese Schmelze wird durch intensives Rühren homogenisiert und direkt aus dem temperierten Behälter in eine NIRO-ATOMIZER-Apparatur NIRO P7 überführt.

20

Geräteparameter

Zerstäuberaggregat: Scheibe D, 14.000 Upm

25

Zulufttemperatur: 9°C

Ablufttemperatur: 12°C

Luftdurchsatz: 400 m³/h

Produktdurchsatz: 15,5 kg/h, Watson-Marlow Pumpe 502S, Förderleistung 25%.

30

Es werden Mikrosphärulen im Größenintervall von ca. 10–450 µm in einer Ausbeute von >90% erhalten.

Rezeptur V

	Gew.-%	
Coffein	1,50	35
Cetylstearylalkohol	21,00	
Cetylpalmitat	76,50	
SiO ₂ hochdispers	1,50	40

Die Rezeptur wird auf ca. 40–50°C erwärmt, wobei sie in eine Dispersionsschmelze übergeht. Diese Schmelze wird durch intensives Rühren homogenisiert und direkt aus dem temperierten Behälter in eine NIRO-ATOMIZER-Apparatur NIRO P7 überführt.

45

Geräteparameter

Zerstäuberaggregat: Scheibe D, 14.000 Upm

Zulufttemperatur: 9°C

50

Ablufttemperatur: 12°C

Luftdurchsatz: 400 m³/h

Produktdurchsatz: 15,5 kg/h, Watson-Marlow Pumpe 502S, Förderleistung 25%.

Es werden Mikrosphärulen im Größenintervall von ca. 10–450 µm in einer Ausbeute von >90% erhalten.

55

In den nachfolgenden Beispielen liegen Mikrosphärulen gemäß den Rezepturen I–V vor.

60

65

Beispiel 1

Wäßrig Zubereitung (Gesichtswasser)

5		Gew.-%
	PEG-40-hydrogenated Castor Oil	0,811
	Dipropylenglycol	2,534
	PEG-8	1,521
10	Na ₃ EDTA	0,253
	Polymer JR 125	0,025
	Rezeptur I	0,750
	Wasser VES, ad	100,000

Beispiel 2

Wäßrige Zusammensetzung

20		Gew.-%
	Polyfettsäureester (Cetiol HE)	16,000
	PPG—3-Myristylether (Witconol APM)	1,000
25	Propylenglycol	3,000
	Glycerin	40,000
	Rezeptur II	0,500
	Wasser VES, ad	100,000

Beispiel 3

Hydrogel (Polyacrylatgel)

35		Gew.-%
	Acrylsäurepolymerisat (Carbopol 981)	1,000
	Tris(hydroxymethylamino)methan (Tris)	1,000
40	Glycerin	2,000
	Propylenglycol	2,000
	Rezeptur III	12,500
	Wasser VES, ad	100,000

Beispiel 4

Hochwasserhaltige Emulsion (sehr weich)

50		Gew.-%
	Cetareth (Cremophor A 25)	0,100
	Cetearyl Alcohol (Lanette 0)	0,400
55	Vaseline, DAB 9	12,500
	Mineralöl, DAB 9	11,000
	Cetareth-6-stearylalkohol (Cremophor A6)	6,000
	Rezeptur IV	11,000
60	Wasser VES, ad	100,000

65

Beispiel 5

Hochwass rhaltige Emulsion

	Gew.-%	
Ceteareth-25 (Cremophor A25)	1,500	5
Cetearyl Alcohol (Lanette 0)	8,500	
Rezeptur V	8,000	
Wasser VES, ad	100,000	10

Beispiel 6

Hochwasserhaltige Emulsion

	Gew.-%	
Ceteareth-25 (Cremophor A25)	2,000	
Cetearylalcohol (Lanette 0)	8,000	20
Vaseline, DAB 9	10,000	
Mineralöl, DAB 9	10,000	
Rezeptur I	10,000	
Wasser VES, ad	100,000	25

Beispiel 7

O/W-Emulsion

	Gew.-%	
PEG-100-Stearate (Arlacel 165)	5,000	
Cetearyl Alcohol (Lanette 0)	3,000	35
Mineralöl, DAB 9	25,000	
Paraben-Mischung	nach Belieben	
Rezeptur III	7,300	
Wasser VES, ad	100,000	40

Beispiel 8

O/W-Emulsion

	Gew.-%	
Polysorbate-60 (Tween 60)	3,000	
Sorbitan Stearate (Arlacel 60)	2,000	50
Cetearyl Alcohol (Lanette 0)	3,000	
Mineralöl, DAB 9	25,000	
Paraben-Mischung	nach Belieben	
Rezeptur IV	0,035	55
Wasser VES, ad	100,000	

60

65

Beispiel 9

Ionische O/W-Emulsion

5		Gew.-%
	Stearinsäure	5,000
	Cetearyl Alcohol (Lanette 0)	3,000
	Mineralöl, DAB 9	25,000
10	Paraben-Mischung	nach Belieben
	Triethanolamin	1,000
	Rezeptur IV	17,000
	Wasser VES, ad	100,000

15

Beispiel 10

Hydrodispersionsgel mit UV-Filter

20		Gew.-%
	Rezeptur III	7,500
	2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure, ("Eusolex 232", Merck)	0,800
25	Allantoin	2,000
	Sorbit fl. ("Karion F", Merck)	2,000
	"Carbopol 934", B.F. Goodrich	1,500
	Tris (hydroxymethyl)aminomethan	2,700
30	Propylenglykol	1,000
	Ethanol	10,000
	Parfüm, Korrigentien, Additive, Antioxidantien, Stabilisatoren	q.s.
	Wasser, ad	100,000

35

Beispiel 11

Tagescrème (O/W-Emulsion) mit UV-Filtern

40		Gew.-%
	Rezeptur III	2,500
	PEG-5 Glycerylstearat	2,000
	Silikonöl	1,500
45	Eucerit®	0,500
	Isopropylpalmitat	2,000
	C ₁₂ —C ₁₅ Alkylbenzoat	2,000
	Octyldodecanol	1,000
50	Butylenglycol	2,000
	Cetylalkohol	3,000
	Octylmethoxycinnamat	0,500
	TiO ₂	0,200
	Wasser VES, ad	100,000
55	Die Zubereitung wird mit einem Citratpuffer auf pH 5 gepuffert.	

60

65

Beispiel 12

Leichte Nachtcrème (O/W-Emulsion)

	Gew.-%	
Rezeptur II	7,000	
Hydrierte Kokosfettsäureglyceride	5,000	
Octyldodecanol	4,000	
Eucerit®	0,500	10
Silikonöl	1,000	
C ₁₂ —C ₁₅ -Alkylbenzoat	4,000	
PEG-5 Glycerylstearat	1,500	
PEG-5 Stearylstearat	1,500	
Squalan	0,500	15
Cetylalkohol	2,000	
Carbopol 934	0,200	
Schibutter	2,000	
Bisabolol	0,800	20
Allantoin	0,200	
Natriumhyaluronat	0,100	
Panthenol	1,000	
Wasser VES, ad	100,000	
Die Zubereitung wird mit einem Citratpuffer auf pH 5 gepuffert.		25

Beispiel 13

	Gew.-%	
Rezeptur IV	6,500	
Caprylsäure/Caprinsäuretriglycerid	2,500	35
Paraffinöl DAB 9	3,500	
Simethicone	0,200	
Isopropylpalmitat	1,500	
Glycerin	3,000	
Butylenglycol	1,500	40
Polyethylenglycol 150	2,000	
Acrylat-/C ₁₀ —C ₃₀ Alkylacrylatcopolymer	0,400	
Mg-/Al-Silicat	0,400	
Polyvinylpyrrolidon	0,500	45
ZnSO ₄	0,400	
NaOH	0,400	
Ethanol	1,000	
Wasser VES, ad	100,000	
Die Zubereitung wird mit einem Citratpuffer auf pH 5 gepuffert.		50

Patentansprüche

1. Zusammensetzungen aus
 - (a) einem oder mehreren Fettalkoholen, gewählt aus der Gruppe der verzweigten oder unverzweigten Alkylalkohole mit 16—22 C-Atomen,
 - (b) einem oder mehreren Wachsestern,
 - (c) gegebenenfalls hochdispersem Siliciumdioxid,
 - (d) gegebenenfalls einen oder mehrere kosmetische und/oder pharmazeutische Wirkstoffe enthaltend,
 - (e) sowie gegebenenfalls übliche pharmazeutische bzw. kosmetische Hilfs- und/oder Zusatzstoffen enthaltend.
2. Zusammensetzungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie
 - (a) 5—90 Gew.-% eines oder mehrerer Fettalkohole, gewählt aus der Gruppe der verzweigten oder unverzweigten Alkylalkohole mit 16—22 C-Atomen,
 - (b) 1—90 Gew.-% eines oder mehrerer Wachsester,
 - (c) 0—20 Gew.-% hochdispersen Siliciumdioxids,
 - (d) gegebenenfalls einen oder mehrere kosmetische und/oder pharmazeutische Wirkstoffe enthaltend,

() sowie üblichen pharmazeutischen bzw. kosmetischen Hilfs- und/oder Zusatzstoffen nach Belieben (q.s.),
enthalten.

3. Zusammensetzungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie

- (a) 40–80 Gew.-% eines oder mehrerer Fettalkohole, gewählt aus der Gruppe der verzweigten oder unverzweigten Alkylalkohole mit 16–22 C-Atomen,
- (b) 2–50 Gew.-% eines oder mehrerer Wachsester,
- (c) 0,5–5 Gew.-% hochdispersen Siliciumdioxids,
- (d) gegebenenfalls einen oder mehrere kosmetische und/oder pharmazeutische Wirkstoffe enthaltend,
- (e) sowie üblichen pharmazeutischen bzw. kosmetischen Hilfs- und/oder Zusatzstoffen nach Belieben (q.s.),
enthalten.

4. Zusammensetzungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der oder die Fettalkohole gewählt werden aus der Gruppe Cetylalkohol, Stearylalkohol, Cetyl-/Stearylalkohol und Behenylalkohol.

5. Zusammensetzungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der oder die Wachsester gewählt werden aus der Gruppe der Ester höhermolekularer, bevorzugt solcher Ester, bei denen die Anzahl der C-Atome größer ist als etwa 22, und höhermolekularer Fettsäuren, bei welchen die Anzahl der C-Atome größer ist als etwa 14.

6. Mikrosphärulen zur Verwendung in kosmetischen oder pharmazeutischen Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie im wesentlichen zusammengesetzt sind aus

- (a) einem oder mehreren Fettalkoholen, gewählt aus der Gruppe der verzweigten oder unverzweigten Alkylalkohole mit 16–22 C-Atomen,
- (b) einem oder mehreren Wachsestern,
- (c) gegebenenfalls hochdisperses Siliciumdioxid,
- (d) gegebenenfalls einen oder mehrere kosmetische und/oder pharmazeutische Wirkstoffe enthaltend,
- (e) sowie gegebenenfalls übliche pharmazeutische bzw. kosmetische Hilfs- und/oder Zusatzstoffen enthaltend.

7. Kosmetische oder pharmazeutische Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie Mikrosphärulen enthalten, welche im wesentlichen zusammengesetzt sind aus

- (a) einem oder mehreren Fettalkoholen, gewählt aus der Gruppe der verzweigten oder unverzweigten Alkylalkohole mit 16–22 C-Atomen,
- (b) einem oder mehreren Wachsestern,
- (c) gegebenenfalls hochdisperses Siliciumdioxid,
- (d) gegebenenfalls einen oder mehrere kosmetische und/oder pharmazeutische Wirkstoffe enthaltend,
- (e) sowie gegebenenfalls übliche pharmazeutische bzw. kosmetische Hilfs- und/oder Zusatzstoffen enthaltend.

8. Verfahren zur Herstellung von Mikrosphärulen nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß eine Schmelze aus

- (a) einem oder mehreren Fettalkoholen, gewählt aus der Gruppe der verzweigten oder unverzweigten Alkylalkohole mit 16–22 C-Atomen,
- (b) einem oder mehreren Wachsestern,
- (c) gegebenenfalls hochdisperses Siliciumdioxid,
- (d) gegebenenfalls einen oder mehrere kosmetische und/oder pharmazeutische Wirkstoffe, welche in gelöster oder dispergierter Form vorliegen, enthaltend,
- (e) sowie gegebenenfalls übliche pharmazeutische bzw. kosmetische Hilfs- und/oder Zusatzstoffen enthaltend,
mechanisch zerteilt wird und die zerteilte Schmelze zum Erstarren gebracht wird.

9. Verwendung von Zusammensetzungen aus

- (a) einem oder mehreren Fettalkoholen, gewählt aus der Gruppe der verzweigten oder unverzweigten Alkylalkohole mit 16–22 C-Atomen,
- (b) einem oder mehreren Wachsestern,
- (c) gegebenenfalls hochdisperses Siliciumdioxid,
- (d) einen oder mehrere gegen Zersetzung empfindliche kosmetische und/oder pharmazeutische Wirkstoffe enthaltend,
- (e) sowie gegebenenfalls übliche pharmazeutische bzw. kosmetische Hilfs- und/oder Zusatzstoffen enthaltend,
zur Stabilisierung des oder der kosmetischen und/oder pharmazeutischen Wirkstoffes gegen Zersetzung.

10. Verwendung von Mikrosphärulen, welche im wesentlichen zusammengesetzt sind aus

- (a) einem oder mehreren Fettalkoholen, gewählt aus der Gruppe der verzweigten oder unverzweigten Alkylalkohole mit 16–22 C-Atomen,
- (b) einem oder mehreren Wachsestern,
- (c) gegebenenfalls hochdisperses Siliciumdioxid,
- (d) einen oder mehrere gegen Zersetzung empfindliche kosmetische und/oder pharmazeutische Wirkstoffe enthaltend,
- (e) sowie gegebenenfalls übliche pharmazeutische bzw. kosmetische Hilfs- und/oder Zusatzstoffen enthaltend,
zur Stabilisierung des oder der kosmetischen und/oder pharmazeutischen Wirkstoffes gegen Zersetzung.